Лекция

Изменчивость организмов

Изменчивость - это свойство живых организмов изменять как саму наследственную информацию, полученную от родителей, так и процесс реализации этой информации в ходе онтогенеза.

<u>Классификация форм изменчивости</u>:

- **фенотипическая**
- **онтогенетическая**
- **генотипическая**

Фенотипической называется изменчи-вость фенотипа в ответ на факторы внешней среды.

По наследству сами изменения не передаются, но передаются пределы изменчивости, или норма реакции, которая закодирована в генотипе.

Для эволюционного процесса имеет большое значение: каждая особь дает свой вклад в эволюцию, который тем больше, чем многочисленнее потомство; а это зависит от фенотипа – при ярком фенотипе дать потомство больше шансов (даже если генотип не очень хороший).

Онтогенетическая **изменчивость – это закономерное изменение генотипа и фенотипа в ходе онтогенеза.** *(Не в ответ на действие факторов внешней среды!).*

Примеры.

- **Изменения фенотипа в процессе роста. Появление вторичных половых признаков.**
- **Изменения фенотипа в ходе развития с метаморфозом.**

- Закономерное изменение генотипа в ходе онтогенеза обнаружено недавно. Известно таких примеров немного. Так, иммуноглобулины у мышей состоят из двух фракций: **V (вариабельная) и C (константная). У эмбрионов мышей кодирующие их гены расположены на довольно большом расстоянии друг от друга:**

V C ДНК

У взрослых эти гены соединены, сливаются и работают как один:

V + C ДНК

Генотипическая **изменчивость обусловлена изменением генотипа.**

Генотипическая изменчивость подразделяется на два вида:

комбинативную и мутационную.

Комбинативная **обусловлена перекомбинацией имеющегося генетического материала.**

В природе имеется 3 ее источника:

1) ***независимое расхождение хромосом в мейозе (число комбинаций составляет 2^n, где n – число хромосом в гаплоидном наборе; у человека n = 23);***

2) ***явление кроссинговера (обмен гомологичными участками между гомологичными хромосомами);***

3) **случайное комбинирование хромосом во время оплодотворения.**

Это приводит к огромному разнообразию генотипов и фенотипов и обусловливает большую приспособляемость.

В основе *мутационной* изменчивости – качественная или количественная перестройка генетического аппарата.

Классификация мутаций

1. По характеру проявления в гетерозиготном состоянии – *доминантные* (проявляются в гетерозиготном состоянии) и *рецессивные* (проявляются только в гомозиготном состоянии).

2. В зависимости от причины мутации – *спонтанные* (без видимых причин, хотя на самом деле причина есть) и *индуцированные*.

3. В зависимости от локализации в клетке – *ядерные* и *цитоплазматические*.

4. По отношению к возможности наследования – *генеративные* (в половой клетке) и *соматические* (возникшие в соматической телесной клетке). Соматические мутации у видов, размножающихся половым способом, по наследству не передаются, но для организма они не безразличны (например, родимые пятна, пятна на радужке, раковая опухоль).
5. Функциональная (в зависимости от исхода) – *полезные, вредные* (в том числе летальные) и *нейтральные (безразличные)*.
6. По характеру изменения генома – *генные* (на уровне гена) , *хромосомные* и *геномные.*

Генные, или точковые, мутации.

В основе – изменения в строении молекулы ДНК, т.е. последовательности нуклеотидов гена. Все они могут быть объединены в три группы.

1. Замена одних азотистых оснований на другие. Например, при дезаминировании (цитозин превращается в тимин) или при ошибочном включении нуклеотида в процессе репликации ДНК.

2. Сдвиг рамки считывания – в результате выпадения или вставки какого-то нуклеотида в синтезируемую цепь.

ААА ЦГТ ААЦ *полипептид* фен- ала –лей

кодогенная цепь ДНК

ААА АЦГ ТАА фен – цис – иле

3. Изменение порядка нуклеотидов в пределах гена (при повороте на 180° участка цепи ДНК).

Хромосомные мутации обязаны своим появлением изменениям строения хромосом. Делятся на *внутри-* и *межхромосомные.*

Внутрихромосомные.

а) «дефишенси» - отрыв концевого участка хромосомы.

б) делеция – выпадение внутреннего участка хромосомы.

в)*дупликация* – удвоение участка хромосомы.

г)*инверсия* – поворот участка хромосомы на 180º. Инверсия может быть

- перицентрической (захватывает центромеру)

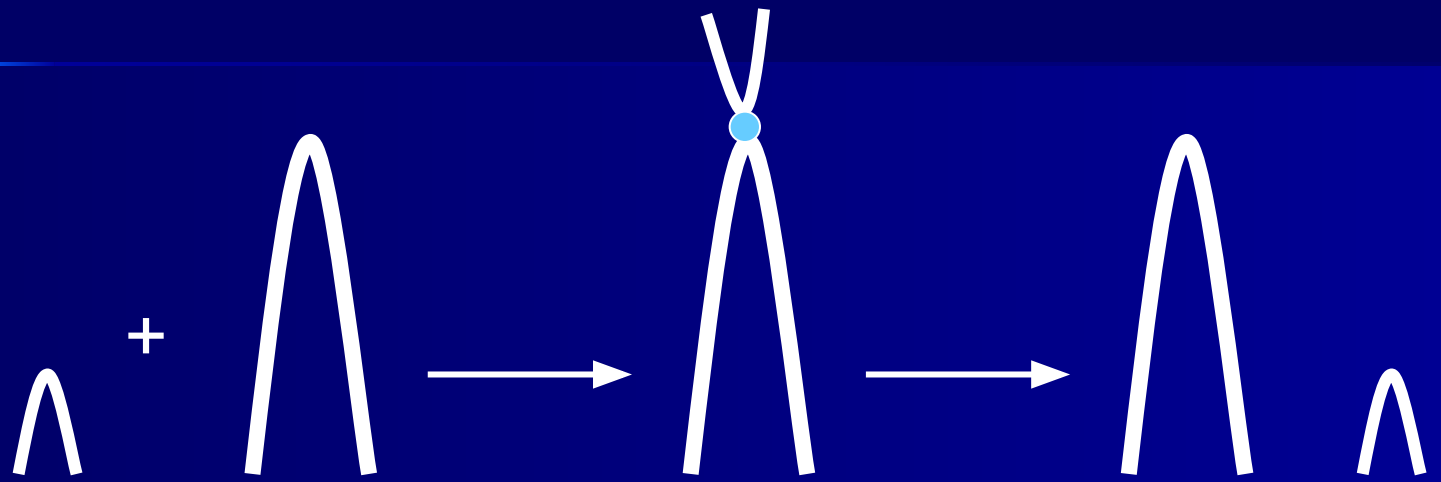
и

- парацентрической (в пределах одного плеча).

Межхромосомные аберрации

а) ***транслокация*** **– в основе лежит отрыв участка одной хромосомы и присоединение его к другой хромосоме.** Разновидности: реципрокная (взаимный обмен плечами), робертсоновская – центрическое разделение или слияние отдельных хромосом.

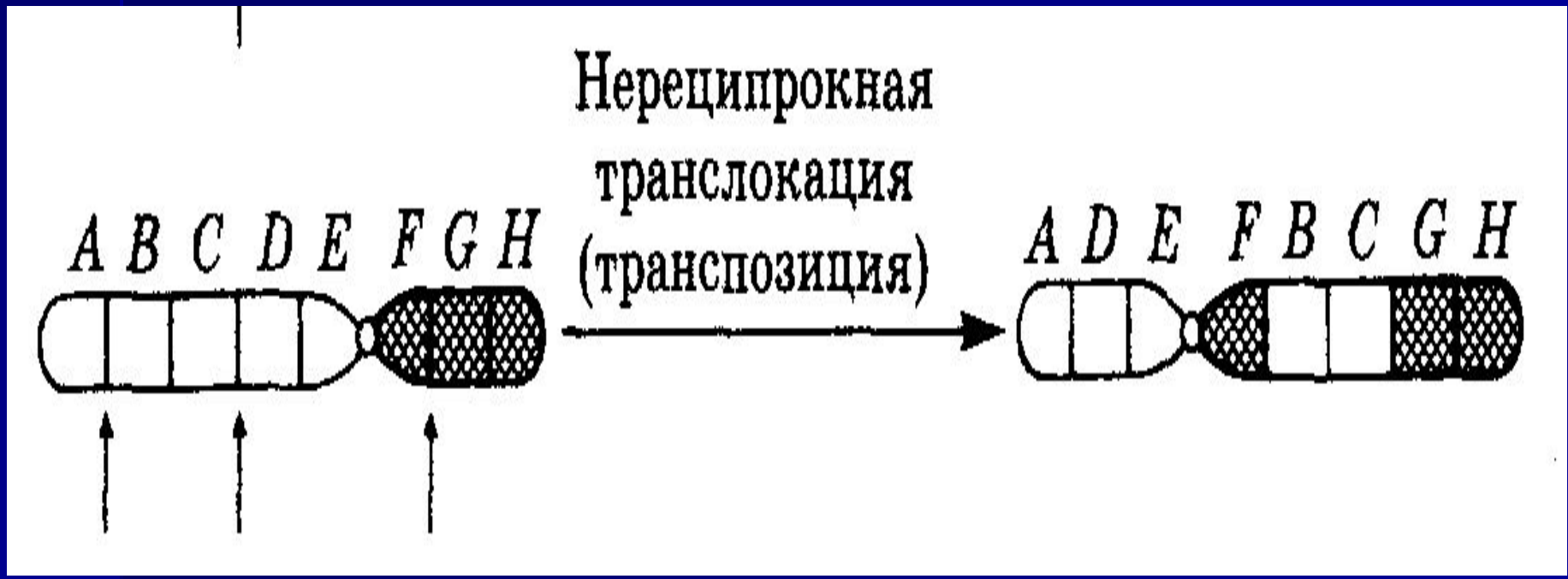
МЕЖХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ



Робертсоновская транслокация -

центрическое разделение или слияние отдельных хромосом

б) ***транспозиция*** **– в основе перемещение небольших участков генетического материала как в пределах одной хромосомы, так и между хромосомами** (мобильные, «прыгающие» гены).



Геномные мутации обусловлены изменением числа хромосом.

Различают 2 вида таких мутаций:

***1) полиплоидия*, т.е. увеличение числа хромосом на величину, кратную гаплоидному набору.**

Полиплоидия широко распространена у культурных и дикорастущих растений.

- *Пшеница имеет 3 вида – с диплоидным (2n), тетраплоидным (4n) и гексаплоидным (6n) набором хромосом (n=7). Данное явление используется в селекции (у полиплоидных растений крупнее вегетативные органы и плоды).*

В животном мире полиплоидия – исключение. Встречается она у инфузорий, у рыб.

У человека установлено рождение триплоидов, но они нежизнеспособны (существуют от нескольких минут до нескольких часов).

2) *анеуплоидия,* *при которой наблюдается* увеличение числа хромосом на величину, не кратную гаплоидному набору.

- **В случае трисомии имеется одна лишняя хромосома (набор *2n + 1*),**
- **при моносомии одна хромосома отсутствует (набор *2n – 1*),**
- **при нулисомии отсутствует целиком хромосомная пара (*2n – 2*).**

Геномные и хромосомные мутации у человека лежат в основе группы заболеваний, называемых хромосомными болезнями

Хромосомные болезни человека

Это довольно частая патология, так что знать ее должны врачи всех специальностей. Встречается в 1% случаев среди всех новорожденных, в 7% - среди мертворожденных и в 42% самопроизвольных выкидышей.

Хромосомные болезни делятся на 2 группы: аутосомные (нарушения со стороны аутосом) и гетерохромосомные (нарушения со стороны половых хромосом).

В 1971 г. на Международном генетическом конгрессе в Париже была введена единая международная цитогенетическая номенклатура. Согласно этой номенклатуре,

кариотип нормальной женщины – 46, XX;

кариотип нормального мужчины – 46, XY.

Гетерохромосомные болезни

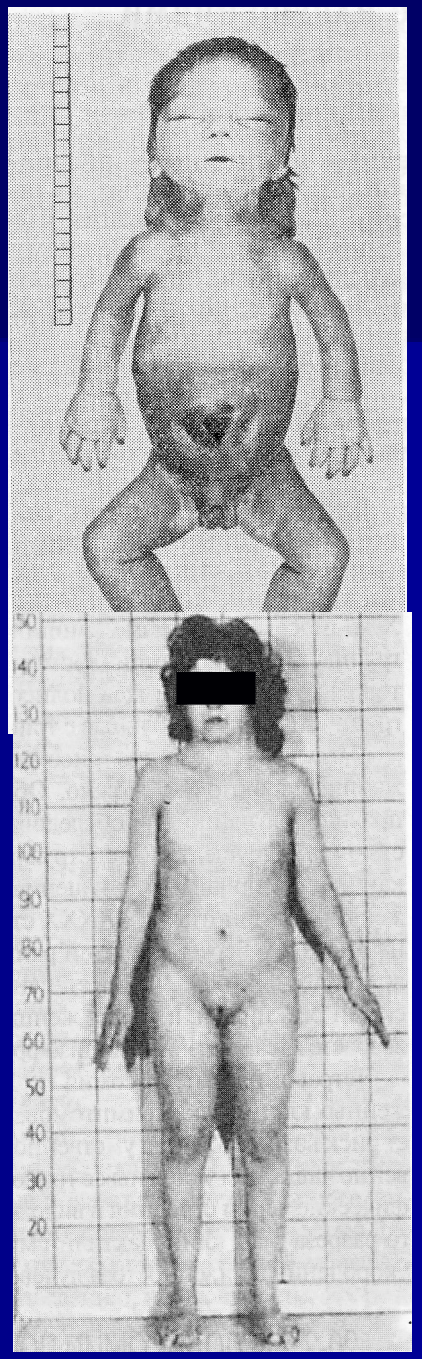
Синдром Шерешевского-Тернера

45, X (моносомия по половой хромосоме)

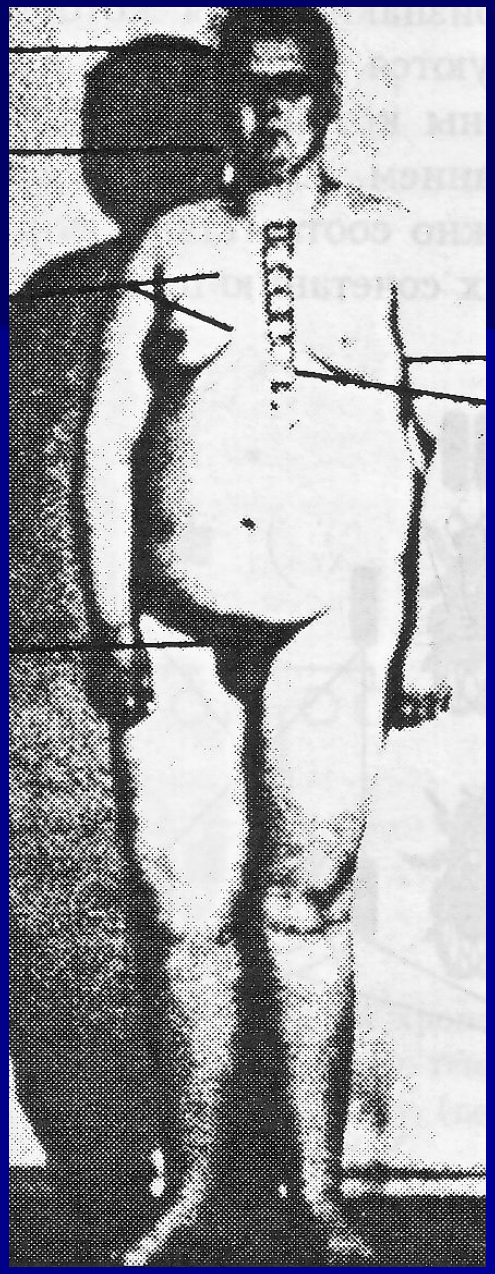
Краткая характеристика фенотипа

- Пол – женский.
- Частота – 7 случаев на 10000 новорожденных девочек.
- Низкий рост, короткая шея, крыловидная складка на шее (от затылка к предплечью).
- Бесплодие (недоразвитие яичников).
- Инфантилизм.

Услужливы и трудолюбивы.



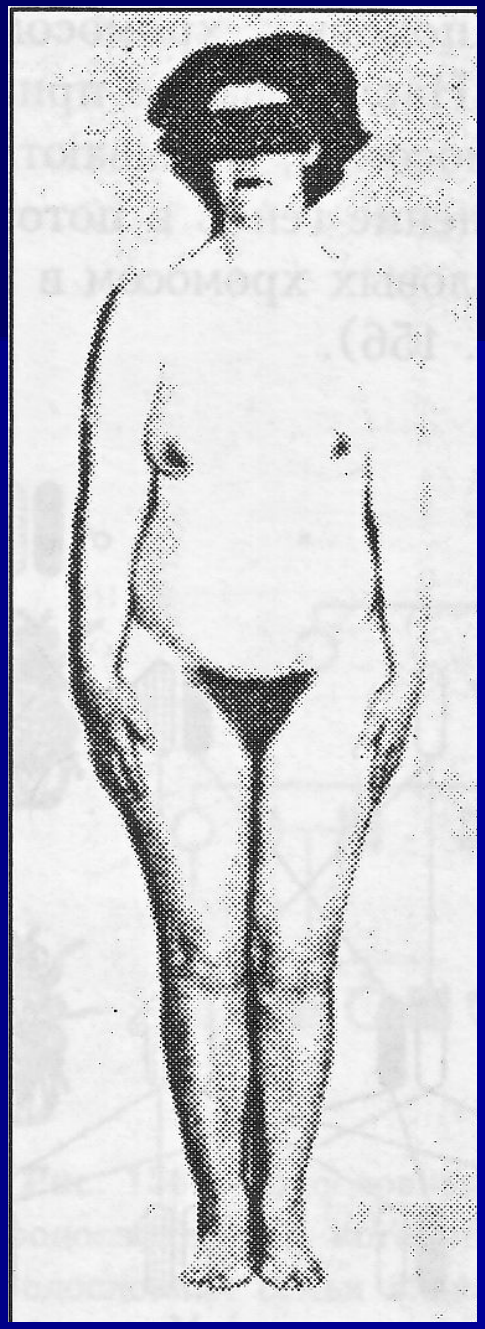
Синдром Клайфельтера
47, XXY *(легкая степень) или* ***48, XXXY*** *(тяжелая степень)*



- Пол – мужской.
- 20-25 / 10000 новорожденных мальчиков.
- Недоразвитие семенников.
- Узкие плечи, широкий таз, евнухоидный тип телосложения (отложение жира по женскому типу).
- Умственная отсталость.

Синдром полисомии по Х-хромосоме 47, XXX и 48, XXXX

- Пол – женский.
- 14 / 10000 новорожденных девочек.
- Фенотип – разнообразный.
- Могут даже давать потомство.
- Патологические признаки тем выраженнее, чем больше число Х-хромосом.

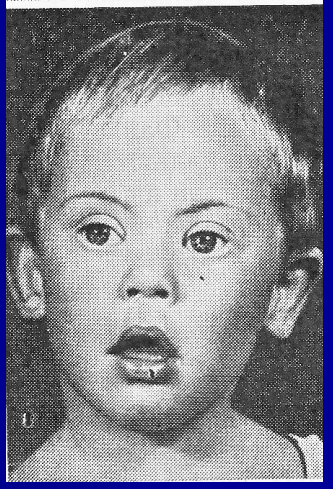


Синдром добавочной Y-хромосомы 47, XYY

- Пол – мужской.
- 10/10000 новорожденных мальчиков.
- Фенотип – различный, может быть и нормальным.
- Впервые этот синдром был обнаружен у заключенных в Англии. в связи с чем возникла гипотеза: преступность – явление биологическое. Однако с той же частотой он обнаруживается и у свободных граждан. Однако все же часты агрессивность, раздражительность, неадекватное поведение – характерные черты психопатической личности.

Аутосомные болезни

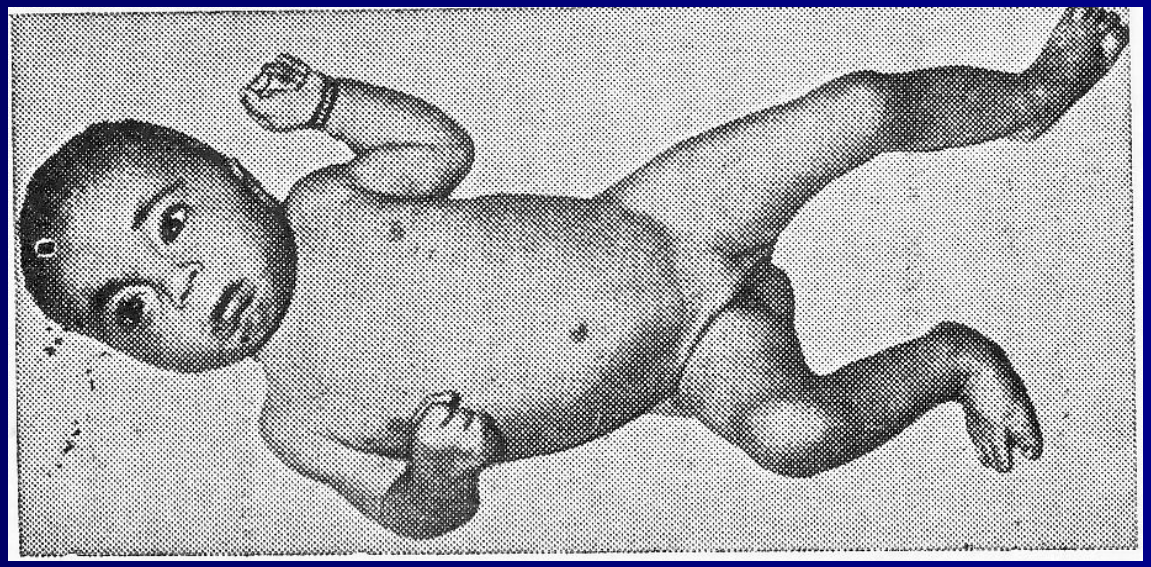
Синдром Дауна 47, XY + 21 *или* ***47, XX + 21***
(трисомия по 21-ой паре хромосом)

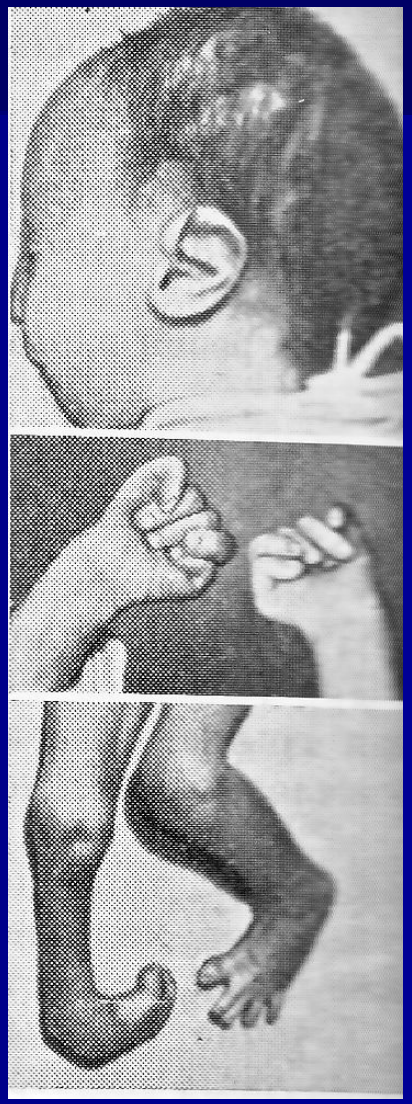


- С полом не связан.
- 15 / 10000 новорожденных обоих полов.
- Укороченные конечности, маленькая голова, плоское лицо, широкая переносица, монголоидный разрез глаз, большой язык (поэтому рот приоткрыт).
- Аномалии строения внутренних органов.
- Резко выраженная умственная отсталость.
- Женщины иногда могут иметь детей, мужчины – никогда.
- 31% больных умирает до 1 года, причем от обычных простудных заболеваний, так как снижен иммунитет. недолго.
- Иногда обусловлен не трисомией, а *транслокацией (реципрокной) между 13 – 15 и 21 хромосомами; в этом случае хромосом 46.*

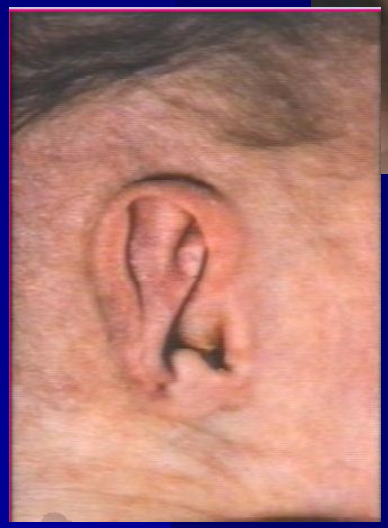
Синдром Эдвардса 47, XX + 18 *или* ***47, XY + 18***
(трисомия по 18-ой паре хромосом)

- 2 / 10000новорожденных обоего пола.
- Множественные уродства (низкий лоб, широкий затылок, недоразвитая нижняя челюсть, а также и внутренние органы).
- Живут недолго, часто до трех месяцев.





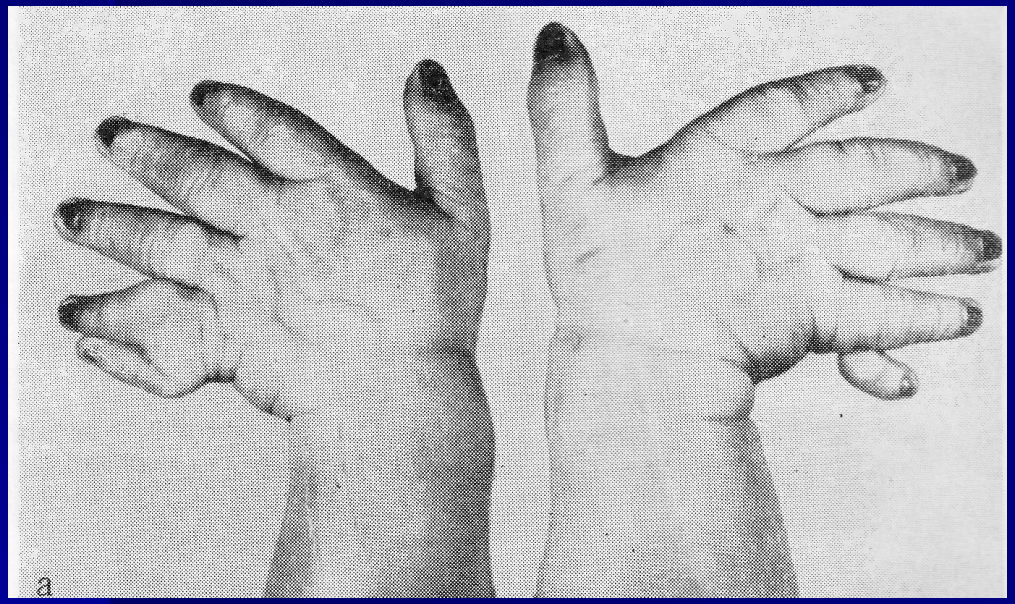
Синдром Эдвардса



Синдактилия, сгибательная деформация пальцев рук

Синдром Патау 47, XY + 13 *или* ***47, XX + 13***
(трисомия по 13-ой паре хромосом)

- 1 / 10000 новорожденных обоего пола.
- Расщелины мягкого и твердого неба, недоразвитие глаз, неправильно сформированные уши.
- Живут до года.

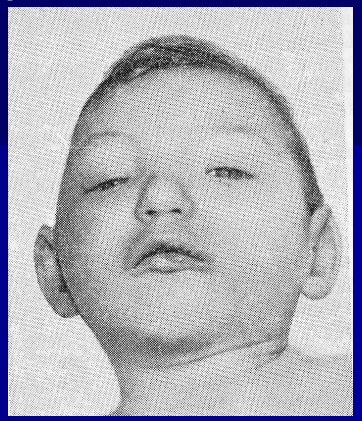


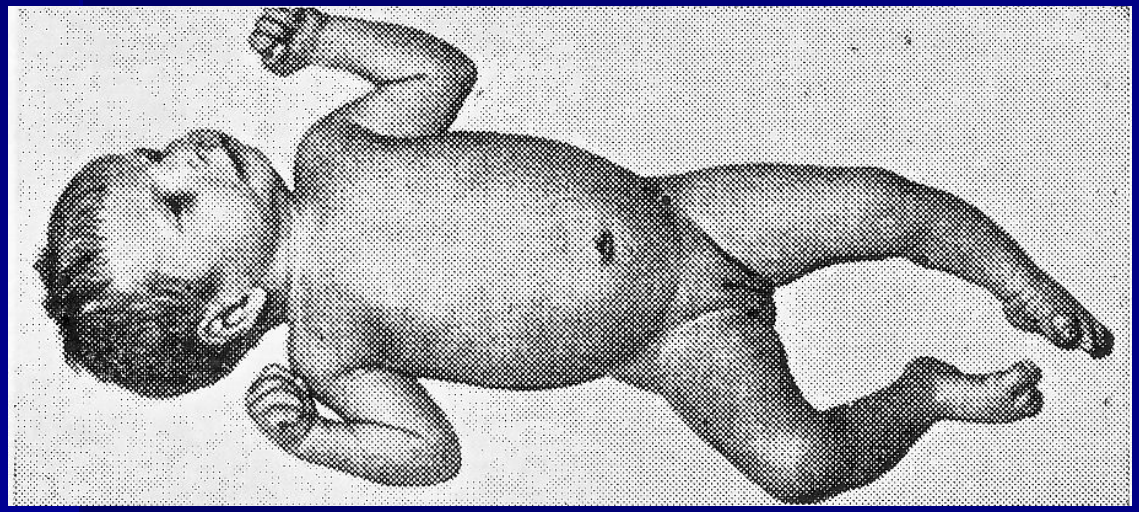
Микрофтальм

Синдром Патау 47, + 13
(трисомия по 13-ой паре хромосом)

Синдром Лежьена 46, XX, 5p- *или* ***46, XY, 5p-***
(делеция короткого плеча (p) 5-ой хромосомы)

- Другое название – «***синдром кошачьего писка***» вследствие нарушения строения гортани.
- Лунообразное лицо.
- Агрессивность.
- Тяжелая форма слабоумия.
- Живут недолго.
- Данных по частоте нет, так как описан недавно.





Причины и частота мутаций

- ***Спонтанные*** **мутации возникают без видимых причин. Все свойства и признаки организма подвержены спонтанным мутациям.**

Частота мутаций в природе определяется отношением числа гамет, несущих данную мутацию, к общему числу гамет (данного поколения). Спонтанные мутации составляют 10^{-5}-10^{-7} (1 гамета из 100 тысяч – 10 млн). У дрозофил 25% гамет несут измененные гены (т.е. каждая четвертая гамета).

Мутации могут идти и в прямом, и в обратном порядке (т.е., и рецессивные гены – в доминантные, и доминантные – в рецессивные).

Причины **спонтанных мутаций условно делятся на 2 группы – *внешние* и *внутренние*.**

- **Внешние связаны с естественным радиационным фоном: космическими излучениями, радиацией элементов земной коры, радиактивными изотопами, поступающими в организм с пищей.**
- **Внутренние обусловлены генотипом. У кишечной палочки есть гены-мутаторы, наличие которых увеличивает частоту мутаций других генов в 2000 раз. У некоторых линий дрозофилы частота летальных мутаций в Х-хромосоме, составляет 1%.**

Индуцированные **мутации возникают в результате целенаправленного действия какого-то фактора. Надсон и Филиппов (1925 г.) впервые получили их у дрожжевых клеток с помощью рентгеновских лучей. Меллер (1927 г.) вызвал мутации у дрозофилы.**

Факторы, вызывающие мутации, называются *мутагенными,* они делятся на 3 группы: физические, химические, биологические.

Физические мутагены

- **Ионизирующие излучения – рентгеновское, альфа, бета, гамма и поток нейтронов.**

Под действием ионизирующего излучения в клетках образуются ионы H^+, OH^-, активно вступающие в химические реакции, которые приводят к нарушению строения ДНК и возникновению мутаций.

Температура.

В опытах на дрозофилах обнаружено, что повышение температуры окружающей среды приводит к увеличению частоты мутаций. У курильщиков часто возникает рак нижней губы.

Ультрафиолет.

Вызывает появление опухолей кожи, способствует озлокачествлению доброкачественных опухолей.

Химические факторы

Веществ, вызывающих мутации, очень много – десятки и сотни тысяч.

Например:

- ***колхицин -*** **митотический яд – разрушает веретено и останавливает деление на метафазе;**
- ***формальдегид*** **и его производное –** ***формалин*** **;**
- ***пестициды, гербициды*** **;**
- ***кофеин*** **;**
- **многие лекарственные препараты (*отечественный аспирин, сульфаниламиды)* ;**
- ***фотореактивы*** **;**
- ***консерванты*** **;**
- ***ракетное топливо.***

Биологические факторы

- **Вирусы**
- **Живые вакцины**
- **Токсины грибов и паразитов**
- **Возраст** (чем больше, тем выше вероятность возникновения наследственных заболеваний,- так, синдром Дауна в 14 раз чаще возникает у детей от матерей, рожающих после 40 лет).
- **Нарушение функции какого-то органа** (так, рак молочной железы чаще возникает у нерожавших женщин)

Возникшая мутация фенотипически проявляется не всегда. В природе существует мощная система ***антимутационных барьеров*** на **молекулярном, субклеточном, клеточном и организменном уровнях.**

Рассмотрим более подробно ***молекулярно-генетический уровень.***

1. Во-первых, это наличие двух нитей молекулы ДНК: изменения возникают в одной нити, по второй восстанавливается нормальная структура ДНК.

Процесс восстановления поврежденной молекулы называется ***репарацией*** ДНК; она бывает нескольких видов:

А. Дорепликативная:

А.1. световая и

А.2. темновая;

Б. Послерепликативная;

В. SOS-репарация.

А.1. Световая дорепликативная репарация – это устранение повреждений, возникших под действием УФ. Протекает только на свету. УФ вызывает образование в ДНК димеров:

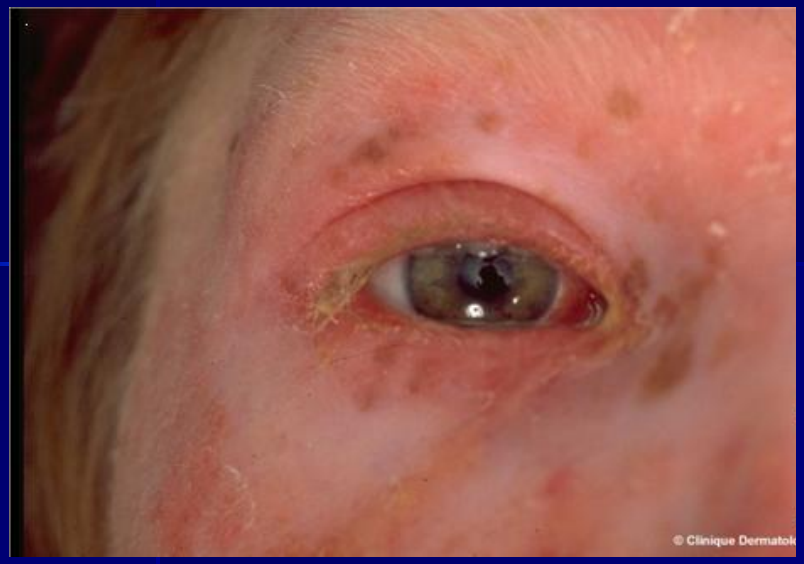
Ц – А – Т – А – Г – Т = Т – А – Г

Г – Т – А – Т – Ц – А – А – Т – Ц

Возникает дополнительная связь между нуклеотидами одной цепи и разрыв между нуклеотидами разных цепей. Под действием квантов видимого света в клетке образуется фермент **дезоксириботидпиримидинфотолиаза,** который восстанавливает нарушенные связи.

А.2. Темновая дорепликативная репарация происходит и на свету, и без света. Способна устранять повреждения, вызванные любым видом мутагена. Условно в ней выделяют 5 фаз:

- **узнавание поврежденного участка;**
- **надрезание** (надсекается ферментом);
- **вырезание поврежденного участка;**
- **синтез (новой цепи)**;
- **сшивание** вновь синтезированного участка с концами неповрежденной ДНК.



У человека есть рецессивная мутация, в основе которой неспособность клеток устранять тиминовые димеры, образованные под действием УФ.

Она проявляется как пигментная ксеродерма.

Б. Послерепликативная репарация наблюдается в синтетический период интерфазы. Во время репликации ДНК участки с димерами не реплицируются, поэтому вновь синтезированная нить содержит бреши. Потом они заполняются путем ***рекомбинантного синтеза*** с неповрежденной молекулой ДНК.

В. SOS-репарация происходит, если молекула ДНК сильно разрушена. Тогда нить строится из первых попавшихся нуклеотидов, при этом исходная структура ДНК не восстанавливается.

Естественные антимутационные барьеры

2. **Сходство аминокислот по функциональному действию:** код изменился – появилась новая аминокислота – но функция белка не изменилась.
3. **Вырожденность генетического кода** (триплетов 64, аминокислот 20) – одной и той же аминокислоте соответствует до 6 триплетов, поэтому может образоваться триплет-синоним.
4. **Дублирование генов**. Существуют гены уникальные, неповторимые, гены со средней частотой повторов и гены с высокой частотой повторов (до 10 000).

4. **Парность хромосом** в диплоидном наборе, поэтому рецессивные мутации не проявляются.

5. **Отбор происходит на всех уровнях**: молекул, клеток, организма (гибель эмбриона, мертворождение, гибель в раннем детстве, бесплодие); все это защита популяции от вырождения. Благодаря этому виды существуют длительное время.